

CZU: 577.1

DOI: 10.46727/c.v1.16-17-05-2024.p51-56

STUDIUL ENERGETIC AL TRANSFERULUI DE PROTONI ÎN MOLECULA DE URACIL

THEORETICAL STUDY OF PROTON TRANSFER IN THE URACIL MOLECULE

*Arsene Ion, dr., conf. univ. UPS „Ion Creangă”
din Chișinău, Institutul de Chimie, Chișinău
Purcel Viorica, student UPS „Ion Creangă” din Chișinău*

*Arsene Ion, PhD, associate professor UPS “Ion Creanga”
from Chisinau Institute of Chemistry, Chisinau
ORCID: 0000-0003-3102-3507, arsene.ion@upsc.md
Purcel Viorica, student UPS “Ion Creanga” from Chisinau
ORCID: 0000-0002-2785-6277*

Rezumat. În această lucrare s-a studiat mecanismele posibile de migrare a protonului în procesul de tautomerizare a bazei azotate uracil. Au fost identificate și studiate 3 posibilități de inițiere a transferului de proton, cu studierea energiei de stabilizare a 5 izomeri. Folosind calcule DFT, s-a demonstrat că se poate controla energia de tautomerizare și, respectiv, bariera de reacție a fiecărui mecanism în parte. Energia de activare pentru toate mecanismele de transfer de proton variază în limitele 42,86 și 56,48 kcal/mol. Structura moleculară cu o stabilitate mai mare este forma canonică, prezentă în ARN, urmată de formele tautomerice studiate.

Cuvinte-cheie. Bază azotată pirimidinică, transfer de protoni, calcule DFT, stare de tranziție, stabilitate energetică.

Abstract. In this work, the possible mechanisms of proton migration in the process of tautomerization of the nitrogenous base uracil were studied. 3 possibilities for proton transfer initiation were identified and studied, with the stabilization energy of 5 isomers studied. Using DFT calculations it was demonstrated that it is possible to control the tautomerization energy and the reaction barrier of each individual mechanism. The activation energy for all proton transfer mechanisms varies between 42.86 and 56.48 kcal/mol. The molecular structure with greater stability is the canonical form, present in RNA, followed by the studied tautomeric forms.

Keywords. Pyrimidine nitrogen base, proton transfer, DFT calculations, transition state, energy stability.

Introducere

Uracilul, o bază pirimidinică, este un component esențial al nucleotidelor și formează perechi cu adenina (A-U) în structura ARN. Aceste perechi, cunoscute sub numele de baze Watson-Crick, sunt legate prin două legături de hidrogen și joacă un rol crucial în păstrarea codului genetic. Înlocuirea uracilului cu o altă bază poate rezulta într-un cod genetic eronat. În plus, uracilul face parte din structura anumitor enzime și medicamente, contribuind semnificativ la funcționarea lor.

Tautomerismul ceto-enolic reprezintă un fenomen comun, observat la diverși compuși organici. Acest proces implică interconversia între două forme izomerice ale unei molecule: forma ceto (care conține o grupare carbonil, cum ar fi o cetonă sau o aldehidă) și forma enol (care conține o dublă legătură și o grupare hidroxil). Aceste forme sunt denumite tautomeri și sunt în echilibru chimic unul cu celălalt.

Se știe că uracilul poate avea diverse forme tautomere [1], dar forma sa predominantă în structura dublului helix este cea Ceto [2]. În studiile citate [3, 1], autorii explorează diferite forme tautomere ale uracilului care formează perechi de baze, acestea fiind identificate ca surse potențiale de mutații genetice.

Autorii [4], utilizând metode teoretice pentru a studia tautomerii bazei azotate guanina, sugerează patru mecanisme potențiale pentru transformarea tautomeră a guaninei, un component al acidului dezoxiribonucleic (ADN). În același studiu, a fost analizată stabilitatea diferitelor conformeri ai guaninei și a fost identificat izomerul cu cea mai mare stabilitate energetică, acesta fiind forma canonică a guaninei prezentă în ADN.

Metode și programe aplicate

Există mai multe proceduri de calcul pentru realizarea și explicarea echilibrelor tautomerice. Având în vedere numărul enorm de funcționalități disponibile, predicția tautomeriei prin intermediul chimiei cuantice depinde de Teoria Funcționalei de Densitate (*DFT*) [5], cu funcționala hibridă de schimb-corelație B3LYP (Becke cu corelația funcțională a trei parametri: Lee, Yang și Parr), care este implementată în programul modern de calcul GAUSSIAN 09 [6]. Toți parametrii geometrici au fost optimizați fără existența unor constrângeri definite de simetrie asupra structurilor moleculare.

Rezultate și discuții

Metodele contemporane de calcul molecular sunt utilizate în chimia computațională, în designul medicamentelor, în știința materialelor și ajută la studiul sistemelor moleculare, începând cu sistemele chimice mici și până la moleculele biologice de dimensiuni mari. Aceste metode sunt esențiale pentru a investiga proprietățile și comportamentul moleculelor într-un mod detaliat și precis

Tautomerismul lactam-lactim este un tip de tautomerism amido-imidol. Lactim este un compus organic dintr-o clasă de hidroxi-imide ciclice care prezintă tautomerie cu lactamele care sunt amide ciclice – analogi de azot ai Lactonelor. Acest tip de tautomerism apare atunci când hidrogenul se transferă între oxigen și azot. Astfel de tautomerie este reprezentativă și pentru baza azotată pirimidinică, uracil (Figura 1)

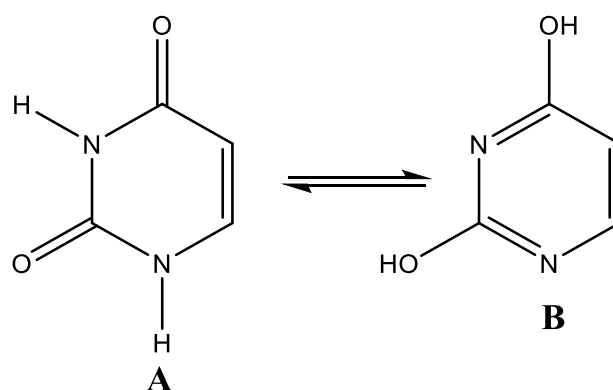


Fig. 1. Forma tautomeră lactamă (A) și forma tautomeră lactimă (B) a bazei azotate pirimidinice uracil

Dintre toate formele tautomerice posibile ale nucleobazelor canonice, formele ceto și amino predomină în condiții fiziologice și, prin urmare, sunt considerate tautomeri „majori”. Formele imino-și enol sunt considerate tautomeri „minori” și sunt, de obicei, foarte rare.

Scopul lucrării constă în studiul energetic asupra transferului de proton în molecula bazei azotate uracil și formele sale tautomerice, determinarea energiei de activare a fiecărei etape de transfer, indentificarea tautomerului cu cea mai mare stabilitate energetică.

În Figura 2 este reprezentată schema procesului tautomic ceto-enolic (lactam-lactim), care pornește de la forma canonică a bazei azotate pirimidinice uracil, notată convențional cu litera (R).

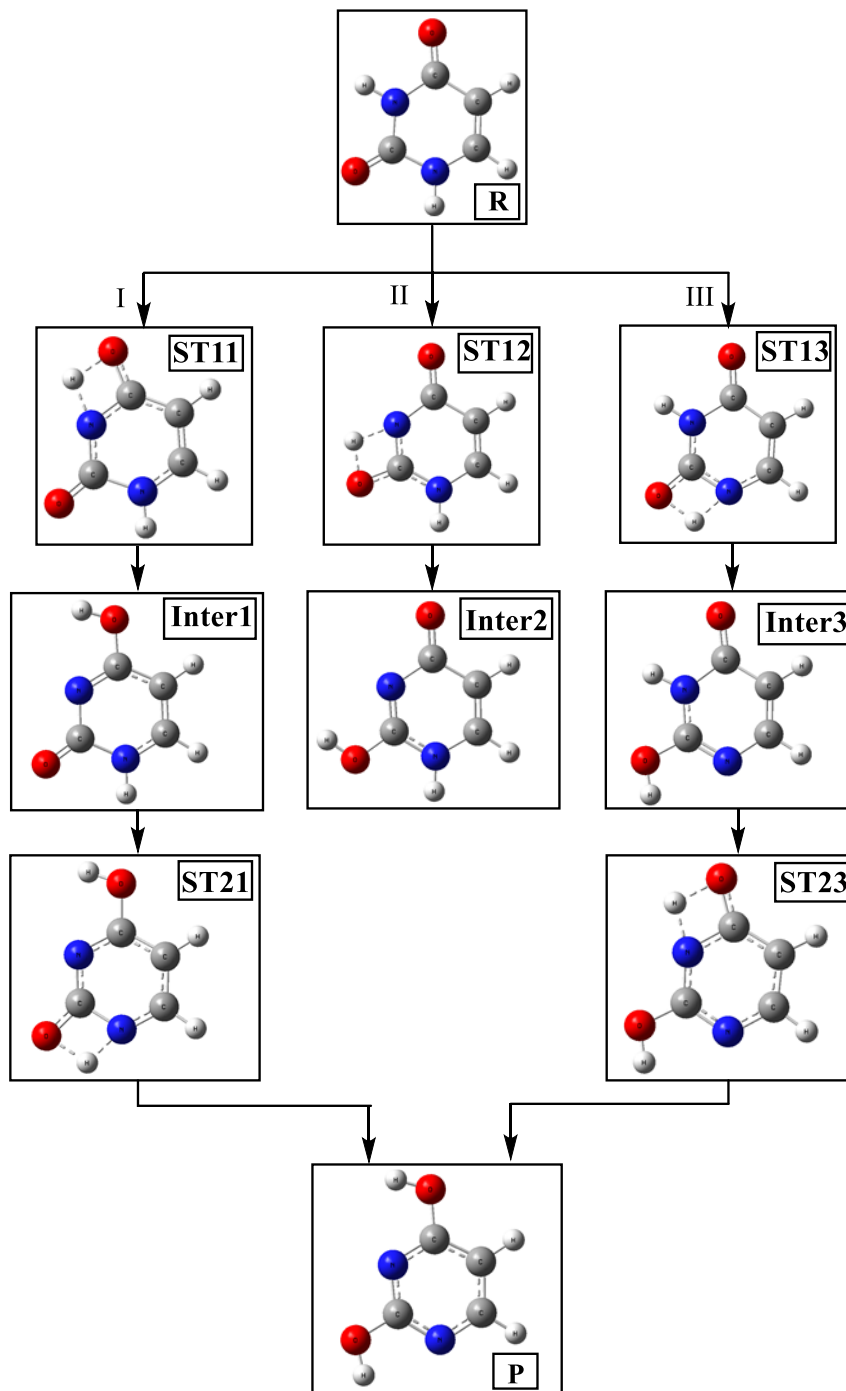


Fig. 2. Reprezentare schematică a posibilităților de transfer de proton în molecula de bază azotată uracil

Conform schemei, s-au stabilit trei posibilități inițiale de transfer de proton, unde I-a și a III-a cale duc la unul și același produs final. Prima cale este caracterizată prin transferul atomului de hidrogen de la azotul din poziția 3 la oxigenul grupării carbonil din poziția 4 (Figura 3).

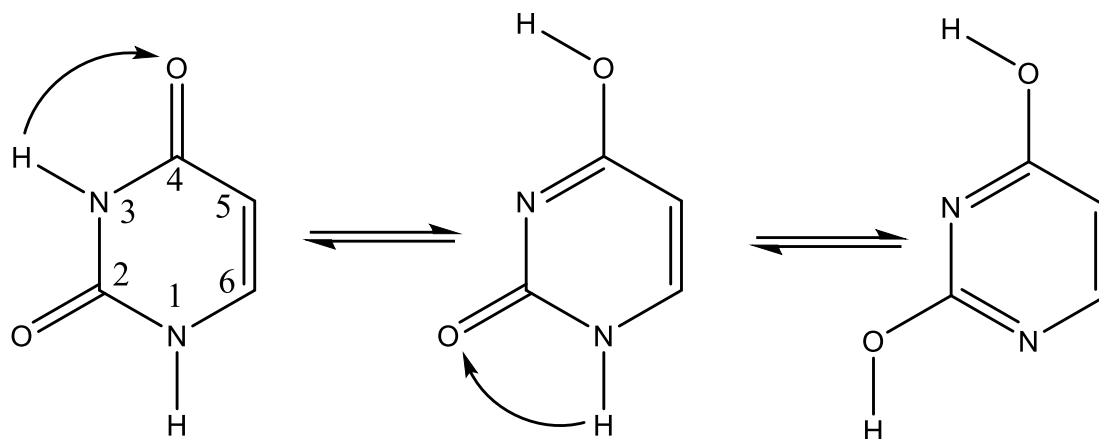


Fig. 3. Primul mecanism de transformare tautomerică

Studiind datele energetice ale acestui proces tautomic (Figura 4), s-a determinat energia de activare, egală cu 49,45 kcal/mol, s-a localizat un punct de minim local (ST11), caracterizat printr-o singură frecvență vibrațională de $-1838,23 \text{ cm}^{-1}$ și s-a obținut un intermediar cu energia de stabilizare de 30,44 kcal/mol. Procesul finalizează cu formarea unui compus stabil energetic de forma lactim, pirimidină-2,4-diol (P), cu o energie de stabilizare de 35,26 kcal/mol, obținut la trecerea printr-o stare de tranziție (ST21), cu o energie de activare de 42,86 kcal/mol și o frecvență vibrațională de $-1837,20 \text{ cm}^{-1}$.

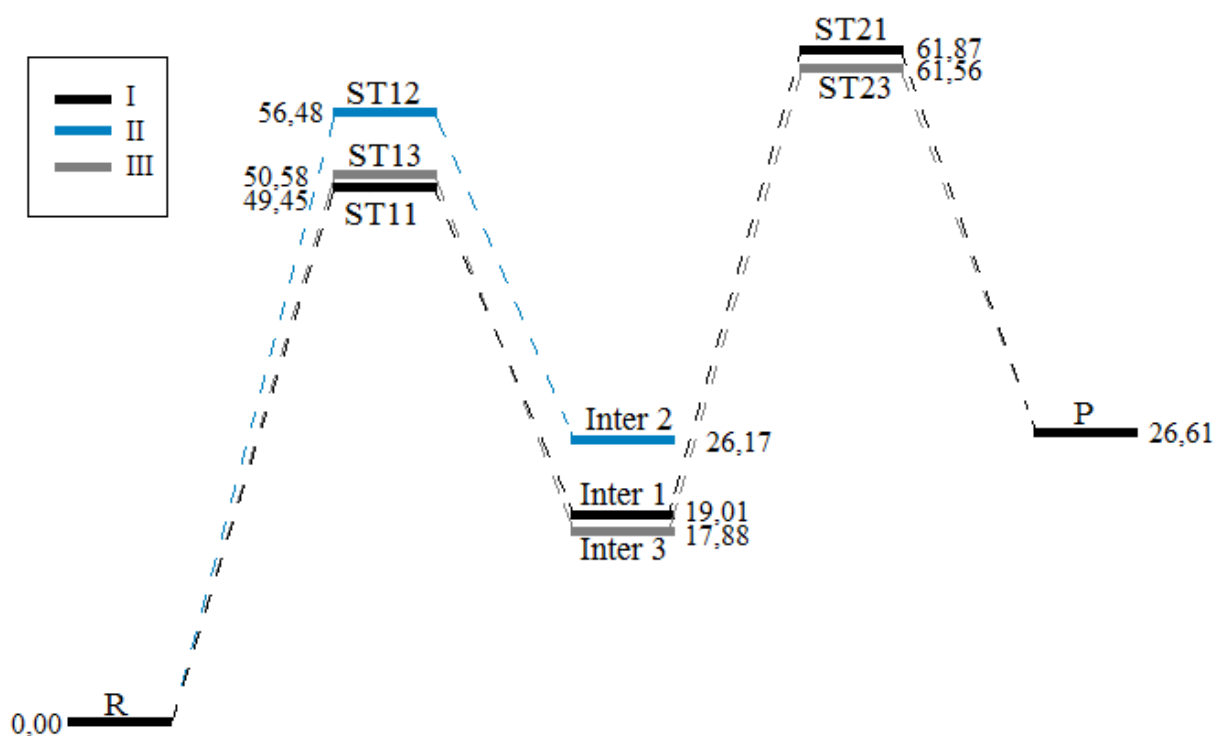


Fig. 4. Profilul energetic al procesului de transformare a formelor tautomere posibile ale bazei uracil

La etapa a doua are loc migrarea atomului de hidrogen de la N3 către oxigenul grupei carbonil C2 conform schemei din Figura 5, având loc transformarea ceto-enolică (3-2).

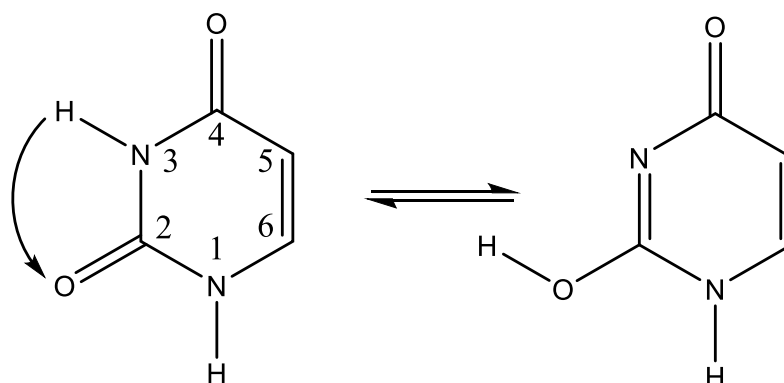


Fig. 5. A doua cale de transfer al protonului de la N3 către oxigenul grupării carbonil din poziția 2

Această etapă finalizează cu obținerea unui singur tautomer (Inter 2) cu o energie de stabilizare de 26,17 kcal/mol, bariera energetică a stării de tranziție identificată la această etapă este mai mare în comparație cu etapa precedentă și are o valoare de 56,48 kcal/mol.

O altă consecutivitate a transferului de protoni în molecula de uracil este atunci când la prima etapă are loc mai întâi transferul hidrogenului de la N1 la oxigenul legat de C2 și apoi transferul hidrogenului de la N3 la oxigenul legat de C4.

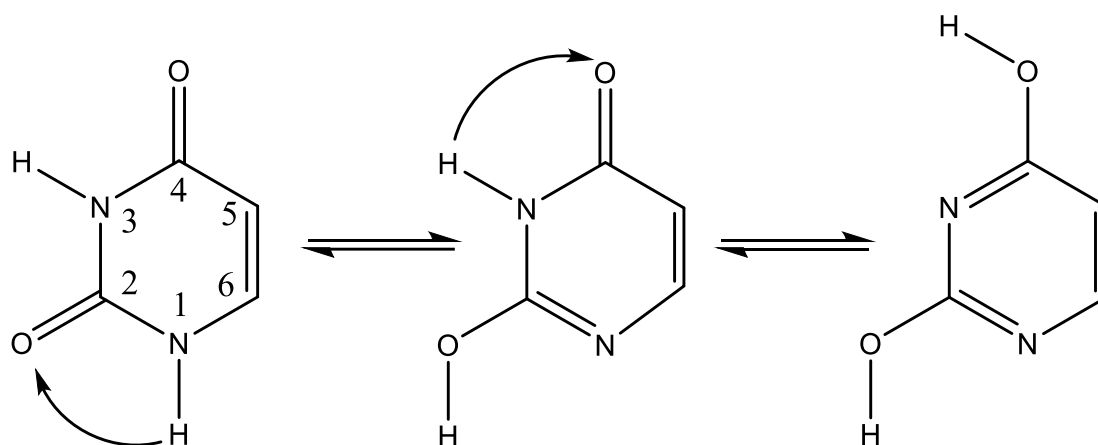


Fig. 6. A treia cale de transfer al protonului în molecula de uracil

Migrarea atomului de hidrogen de la N1 la gruparea carbonil C2 duce la obținerea unui tautomer (Inter 3), cu energia de stabilitate de 30,31 kcal/mol. Starea de tranziție, ST13, se distinge prin prezența unei singure frecvențe vibraționale, având valoarea de $-1833,03 \text{ cm}^{-1}$. Activarea acestei etape necesită o energie de activare de 50,58 kcal/mol. Al doilea transfer al protonului de asemenea este însoțit de o stare de tranziție ST23, cu energia de activare de 43,68 kcal/mol și frecvența imaginară $-1830,81 \text{ cm}^{-1}$.

Procesul tautomic continuă până când obținem un produs final enolic stabil, pirimidină-2,4-dioli (P), comun, așa cum este reprezentat în Figura 4.

Concluzii

Tautomerismul este un proces care demonstrează dinamica subtilă a compușilor organici și modul în care aceștia pot exista în mai multe forme izomerice simultan. Pentru studiarea acestui

fenomen și echilibrele energetice dintre formele tautomerice ale uracilului s-a utilizat setul de programe moderne GAUSSIAN, folosind metoda DFT. S-au determinat 3 posibilități de transformare tautomică și s-a analizat stabilitatea energetică a 5 forme conformere ce reiese din baza azotată uracil. Analizând datele energetice, formă moleculară cu o stabilitate mai mare este însăși forma canonică prezentă în ARN, urmată de formele tautomerice Inter 3 > Inter 1 > Inter 2 > P cu următorul spectru de energie: 17,88 kcal/mol > 19,01 kcal/mol > 26,17 kcal/mol > 26,60 kcal/mol.

Bibliografie

1. WATSON, J., CRICK, F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 1953, 171, p. 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
2. TOPAL, M., FRESCO, J. Complementary base pairing and the origin of substitution mutations. *Nature*, 1976, 263, p. 285–289. <https://doi.org/10.1038/263285a0>
3. SHI, K.; WAHL, M.; SUNDARALINGAM, M. Crystal structure of an RNA duplex r(GGGCGCUCC)₂ with non-adjacent G{middle dot}U base pairs. *Nucleic Acids Research*, 1999, 27(10), p. 2196–2201. <https://doi:10.1093/nar/27.10.2196>
4. ARSENE, I., COROPCEANU, E., ALUCHI, N. Investigații teoretice a stabilității energetice a guaninei în cadrul orelor de Chimie și Biologie. In: *Materialele Conferinței Republicane a Cadrelor Didactice: Didactica științelor naturii*, 27-28 februarie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Tipografia Universității de Stat din Tiraspol, 2021, 2, p. 133-138. ISBN 978-9975-76-319-6.
5. BECKE, A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. In: *J. Chem. Phys.* 1993, 98, p. 5648-5652.
6. STEPHENS, P. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, p. 11623-11627.